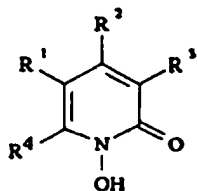




PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/44</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/20560</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Juni 1997 (12.06.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05132</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. November 1996 (21.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 139.2 4. December 1995 (04.12.95) DE 196 43 831.4 30. Oktober 1996 (30.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAEMER, Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Langen (DE). BOHN, Manfred [DE/DE]; Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05132</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. November 1996 (21.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 139.2 4. December 1995 (04.12.95) DE 196 43 831.4 30. Oktober 1996 (30.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAEMER, Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Langen (DE). BOHN, Manfred [DE/DE]; Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/05132</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 21. November 1996 (21.11.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 45 139.2 4. December 1995 (04.12.95) DE 196 43 831.4 30. Oktober 1996 (30.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAEMER, Karl, Theodor [DE/DE]; Im Buchenhain 37, D-63225 Langen (DE). BOHN, Manfred [DE/DE]; Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: USE OF 1-HYDROXY-2-PYRIDONES FOR TREATING MUCOSA DISEASES WHICH ARE DIFFICULT TO TREAT</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-HYDROXY-2-PYRIDONEN ZUR BEHANDLUNG VON SCHWER THERAPIERBAREN SCHLEIMHAUTERKRANKUNGEN</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of 1-hydroxy-2-pyridones for treating mucosa diseases which are difficult to treat. The compound of the formula (I) is suitable for preparing drugs for treating mycoses which are caused by azole-resistant fungi.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Verbindung der Formel (I) eignet sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Pilzerkrankungen, die durch azol-resistente Pilze verursacht werden.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Beschreibung

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Behandlung von schwer therapierbaren Schleimhauterkrankungen

Die Anzahl schwer therapierbarer Schleimhauterkrankungen hat in neuerer Zeit mit immer noch steigender Tendenz erheblich zugenommen. Zu den schwer therapierbaren Schleimhauterkrankungen zählen heute in erster Linie Candidosen im Bereich der Mund- und Vaginalschleimhaut.

Unter Candidosen versteht man Infektionen, die meist durch *Candida albicans*, aber auch durch eine Vielzahl anderer, opportunistisch wachsender Candidaspezies (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *Candida glabrata* u.v.a.) hervorgerufen werden. Die ohnehin in der Mundhöhle, im Magendarm sowie in der Vagina oft vorhandenen Hefepilze vermehren sich unter besonderen Bedingungen und nehmen parasitär-pathogenen Charakter an. Hefepilze vermögen unter Umständen Haut und ihre Anhangsgebilde, sämtliche hautnahen Schleimhäute sowie mehrere innere Organe (Ösophagus, Lunge u.a.) zu besiedeln und dabei ein bemerkenswertes breites Spektrum von Erkrankungen hervorzurufen.

Insbesondere Schwangerschafter, Stoffwechselerkrankungen, Infektionskrankheiten, Tumoren und Immundefekte vermögen das Auftreten einer Candidose zu begünstigen. Als lokal begünstigende Faktoren gelten mechanische Reizung (z.B. Zahnprothesen), Okklusion, Feuchtigkeit bzw. feuchte Wärme.

Das Auftreten einer ausgedehnten oralen Candidose gilt heute in den meisten Ländern als eines der wichtigsten klinischen Zeichen einer gestörten Immunfunktion. Persistierende orale Candidosen markieren bei vielen HIV-Patienten den Übergang zur Immundekompensation. Bei fortgeschrittener Immundefizienz treten auch erosive, zum Teil auch ulzerierende Entzündungen

unter Einbeziehung der Gingiva auf, nicht selten sind Candidabalanitis, Candida-vulvitis und candidabedingte Analekzeme. Intestinale Infektionen und Candidasepsis werden ebenfalls beobachtet.

Bei immunkompetenten Kranken gilt Nystatin als Mittel der Wahl zur Lokalthherapie von Candida-Infektionen, doch bei HIV-infizierten, immundefizienten Patienten zeigt die klinische Erfahrung, daß die Nystatin Therapie allein häufig nicht ausreicht. In diesen Fällen hat sich die systemische Therapie mit Antimykotika vom Azoltyp durchgesetzt. Candida Stämme mit Azolresistenz waren bis zum Jahre 1989 nahezu unbekannt. Durch das Auftreten von Mischinfektionen mit den Protozoen Stämmen *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica* erwies sich jedoch die Behandlung von Vaginalcandidosen häufig als schwierig.

Seit der Verwendung von Fluconazol zur Rezidivprophylaxe von oropharyngealen Candidosen bei HIV-Patienten ist jedoch die Anzahl der bekannt gewordenen Azolresistenzen dramatisch angestiegen. In der Fachliteratur wurde bis einschließlich 1. Halbjahr 1995 in 98 Publikationen über die Azolresistenz von Candida Stämmen berichtet.

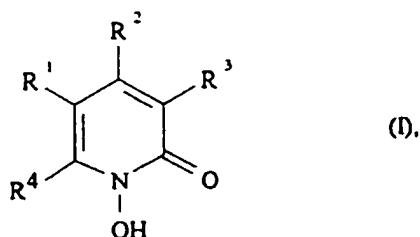
In den Dokumenten EP 0 241 918 oder US 4 797 409 werden die Herstellung von 1-Hydroxy-2-pyridonen und ihre Anwendung zur Bekämpfung hauptsächlich von Infektionen durch Pilze und Hefe sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung von topischen Arzneimittelzubereitungen, die dazu geeignet sind, bei gleichzeitiger Aktivität gegenüber den Problemkeimen *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica* vorhandene intrinsische und erworbene Azolresistenzen von Candida Stämmen zu durchbrechen.

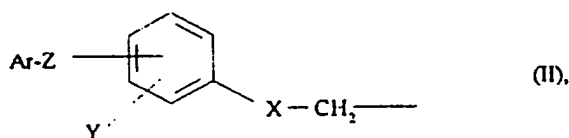
Es wurde nun gefunden, daß sich Verbindungen der Formel I hervorragend zur Behandlung von Candidosen, die durch Hefestämme mit intrinsischer und erworbener Azolresistenz verursacht werden, eignen. Außerdem zeichnen sich die genannten

Verbindungen durch ihre für Therapie Zwecke ausreichende Aktivität gegenüber den Problemkeimen *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica*, die häufig Ursache für das Entstehen von Mischinfektionen bei Vaginalcandidosen sind, aus.

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindung der Formel I



worin R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II bedeutet



wobei

- X S oder O bedeutet,
- Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor und/oder Brom bedeutet,
- Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S, $-CR_2-$, ($R = H$ oder C_1-C_4 -Alkyl) oder andere zweiwertige Reste mit 2-10 kettenförmig verknüpften C- und gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten - letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder C_1-C_4 Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, C₁-C₄-Alkyl,

Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann, bedeutet, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzerkrankungen, die durch azol-resistente Pilze verursacht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ferner zur Behandlung der Trichomoniasis, eine der häufigsten, weltweit verbreiteten Ursachen der nicht gonorrhoeischen Urethritis. Die Erkrankung wird durch den zu den Protozoen zählenden Erreger *Trichomonas vaginalis* verursacht.

In den Resten "Z" sind die C-Kettenglieder vorzugsweise CH₂-Gruppen. Wenn die CH₂-Gruppen durch C₁-C₄ Alkylgruppen substituiert sind, sind CH₃ und C₂H₅ bevorzugte Substituenten.

Beispielhafte Reste "Z" sind:

-O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m- (m=2-10), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -S CH₂-, -S CH (C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -O-CH₂-CH=CH-CH₂O-, -O CH₂-CH₂O-, -O CH₂-CH₂CH₂O-, -S CH₂ CH₂ CH₂ S-, -S CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ O -, -S CH₂ CH₂ O CH₂ CH₂ O-, -S CH₂ CH₂ O CH₂ CH₂ O-CH₂ CH₂ S-, oder -S-CH₂-C (CH₃)₂-CH₂-S-.

Der Rest "S" bedeutet Schwefelatom, der Rest "O" bedeutet Sauerstoffatom. Der Begriff "Ar" bedeutet Phenyl und kondensierte Systeme wie Naphthyl, Tetrahydronaphthyl und Indenyl, sowie isolierte Systeme wie solche, die sich vom Biphenyl, Diphenylalkanen, Diphenylethern und Diphenylthioethern ableiten.

Wichtige Vertreter der durch die Formel I charakterisierten Verbindungsklasse sind:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon;
 6-[4-(2,4-Dichlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon;
 6-(Biphenylyl-4-oxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon;
 6-(4-Benzyl-phenoxy-methyl)-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon;
 6-[4-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon;

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon;
6-[4-(2,4-Dichlor-benzyl)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon;
6-[4-(Cinnamyloxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon;
1-Hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenoxy-methyl]-2-pyridon;
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon
oder
1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon.

Die oben genannten Verbindungen der Formel I können sowohl in freier Form als auch als Salze eingesetzt werden, die Verwendung in freier Form ist bevorzugt.

Die in den Zubereitungen einzusetzenden Wirkstoffe der Verbindung der Formel I können beispielsweise nach Verfahren gemäß US 2 540 218 oder US 4 797 409 hergestellt werden.

Unter dem Begriff "azol-resistente Pilze" werden alle Pilzarten oder Hefen verstanden, die gegen Antimykotika resistent geworden sind, beispielsweise gegen Antimykotika, die Azolreste enthalten wie Fluconazol.

Bevorzugt werden immunsupprimierte Patienten behandelt wie Diabetiker, Asthmatiker, Raucher, AIDS-Kranke, Patienten vor und nach Transplantationen, Krebskranke, Patienten, die über lange Zeit mit Antibiotika, Cytostatika oder Corticosteroide behandelt werden, Patienten mit antimykotika-resistenten Pilzen, insbesondere Patienten mit fluconazol-resistenten Pilzen oder ältere Menschen.

Für den erfindungsgemäßen Einsatz der genannten Verbindungen kommen flüssige, halbfeste und feste pharmazeutische Zubereitungen in Betracht, insbesondere Lösungen, Creme-, Salben- und Gelzubereitungen, sowie Lutschtabletten und Vaginalovula.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen wird der Wirkstoff in Mengen eingearbeitet, die üblicherweise zwischen etwa 0,05 und etwa 5 %, vorzugsweise zwischen 0,1 und 1 % liegen.

Mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln läßt sich bei der topischen Behandlung von Candidosen, die durch Hefestämme mit intrinscher und erworbener Azolresistenz verursacht werden, eine durchgreifende Heilung erzielen.

Die erfindungsgemäßen Mittel können auch zur erfolgreichen Behandlung von Mischinfektionen von Vaginalcandidosen mit den Protozoen Stämmen *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica* eingesetzt werden.

Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon	0,50 %
Hydroxyethylcellulose	1,50 %
Polyethylenglykol-7 Glycerylcocaoat	5,00 %
1,2-Propylenglykol	10,00 %
Isopropylalkohol	20,00 %
Demineralisiertes Wasser	63,00 %

Beispiel 2

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon	1,00 %
2-Octyldodecanol	5,00 %
Paraffinöl	5,00 %
Cetylalkohol	5,00 %
Stearylalkohol	5,00 %
Myristylalkohol	5,00 %
Polyoxyethylen-20-sorbitanmonostearat	3,00 %
Sorbitanmonostearat	2,00 %
Demineralisiertes Wasser	69,00 %

Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon	5 mg
Polyethylenglykol 1500	1500 mg
Polyethylenglykol 4000	1000 mg
Polyethylenglykol 6000	165 mg
Natriumhydrogencarbonat	180 mg
Weinsäure	150 mg

Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon	10 mg
Tylose C 1000 P	30 mg
Polyethylenglykol 6000	500 mg
Mannit	305 mg
Natriumstearyl-fumarat	5 mg

Beispiel 5**Wirksamkeitsprüfung**

Bestimmung der Wirksamkeit von 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenoxy-methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon (Verbindung 1) gegenüber Fluconazol resistenten Stämmen von *Candida albicans*

Die Isolierung von Fluconazol resistenten Stämmen von *Candida albicans* erfolgt bei Patienten, die beispielsweise länger als ein Jahr mit Fluconazol behandelt wurden. Dazu werden den Patienten im Mundbereich Proben entnommen und unverdünnt oder 1:100 verdünnt auf einem RPMI 1640 Agar (Gibco/BRL, Life Technologies GmbH, D-76339 Eggenstein) aufgebracht, der etwa 1,0 µg/ml

Fluconazol enthält. Resistente *Candida albicans* Stämme werden isoliert, weiter auf Agar gereinigt und in Pepton Dextrose Schrägagarrröhrchen isoliert aufbewahrt.

Die Bestimmung der Aktivität von Verbindung 1 und Fluconazol erfolgt mit Hilfe der Mikrotiter Verdünnungstechnik in RPMI 1640-Medium. Das Wachstumsmedium RPMI 1640, gepuffert mit 0,165 M Morpholinopropansulfonsäure pH 7,0, wird in 96-well Mikrotiterplatten gefüllt. Die Verbindung 1 und Fluconazol werden seriell um den Faktor 2 verdünnt, so daß Endkonzentrationen von 256 bis 0,002 µg/ml der Verbindung 1 und Fluconazol erhalten werden. Die so vorbereiteten Mikrotiterplatten werden mit den zu prüfenden *Candida* Stämmen inkubiert. Zu Vergleichszwecken werden die beiden nicht Fluconazol resistenten Stämme *Candida albicans* ATCC 90028 und 90029 in die Prüfung einbezogen. Die Anfangszellzahl beträgt $1-5 \times 10^3$ Kolonie bildende Einheiten je ml Wachstumsmedium. Die Mikrotiterplatten werden 48 Stunden bei 35 °C inkubiert. Die minimale Hemmkonzentration wird photometrisch bei 510 nm bestimmt. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse:

Tabelle 1

Stamm	Minimale Hemmkonzentration (MHK) ($\mu\text{g/ml}$)	
	Fluconazol	Verbindung 1
Candida albicans ATCC 90028	0,5	1
Candida albicans ATCC 90029	1	0,5
Candida albicans 94/3	32	2
Candida albicans 94/14	32	2
Candida albicans 94/57	> 256	1
Candida albicans 94/62	> 256	1
Candida albicans 94/90	> 256	1
Candida albicans 94/118	> 256	2
Candida albicans 94/134	> 256	1
Candida albicans 94/138	> 256	1
Candida albicans 94/222	> 256	1
Candida albicans 94/231	> 256	1
Candida albicans B6	1	1
Candida albicans B70	> 256	1
Candida albicans B75	2	1
Candida krusei B1	32	0,5
Candida krusei B4	16	1
Candida glabrata B12	4	0,5
Candida glabrata B14	2	0,5
Candida glabrata B18	8	0,5
Candida glabrata B21	8	1
Candida glabrata B35	8	1
Candida glabrata B37	16	1
Candida glabrata B38	16	1
Candida glabrata B39	8	0,5
Candida glabrata B40	16	1
Candida glabrata B50	16	0,5
Candida glabrata B51	32	0,5
Candida guilliermondii B47	4	1

Tabelle 1 zeigt, daß Verbindung 1 - unabhängig von einer bestehenden Fluconazol Resistenz - Candida Stämme in einem sehr engen Konzentrationsbereich am Wachstum hindert.

Beispiel 6

In vitro Wirksamkeit der Verbindung 1 gegenüber Protozoen

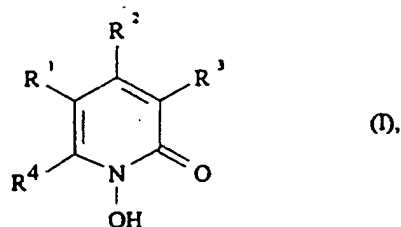
	n =	MHK ($\mu\text{g/ml}$)
Trichomonas vaginalis	5	31,2 ₍₃₎ , 125 ₍₂₎
Entamoeba histolytica	4	31,2 , 62,5 ₍₃₎

n= Anzahl der untersuchten Stämme;

die in der Klammer genannte Zahl entspricht der Anzahl der getesteten Stämme bei der die genannte MHK ermittelt wurde.

Patentansprüche:

1. Verwendung der Verbindung der Formel I

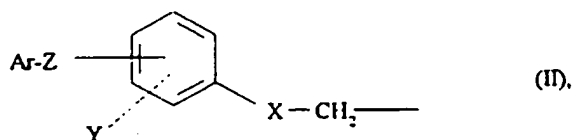


worin

R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind,

Wasserstoffatom oder Alkyl mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen
bedeuten, und

R^4 einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 9
Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel II
bedeutet



wobei

X S oder O bedeutet,

Y Wasserstoffatom oder bis zu 2 Halogenatome wie Chlor
und/oder Brom bedeutet,

Z eine Einfachbindung oder die zweiwertigen Reste O, S,
-CR₂-(R = H oder C₁-C₄-Alkyl) oder andere zweiwertige
Reste mit 2 bis 10 kettenförmig verknüpften C- und
gegebenenfalls O- und/oder S-Atomen, wobei - wenn die
Reste 2 oder mehr O- und/oder S-Atome enthalten -
letztere durch mindestens 2 C-Atome voneinander
getrennt sein müssen und wobei 2 benachbarte C-Atome
auch durch eine Doppelbindung miteinander verknüpft

sein können und die freien Valenzen der C-Atome durch H und/oder C₁-C₄-Alkylgruppen abgesättigt sind, bedeutet,

Ar ein aromatisches Ringsystem mit bis zu zwei Ringen, das durch bis zu drei Reste aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiert sein kann,

und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzerkrankungen, die durch azol-resistente Pilze verursacht werden.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I einsetzt, worin Ar den Phenylring darstellt und R¹ und R³ Wasserstoffatom sind und R² Methyl ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I einsetzt, worin Ar ein bicyclisches System darstellt, das sich vom Biphenyl, Diphenylalkan oder Diphenylether ableitet.
4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I einsetzt, worin Z eine Einfachbindung ist oder Z Sauerstoff darstellt.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 6-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phoxymethyl]-1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon einsetzt.

6. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzkrankungen, die durch Hefe verursacht werden, die eine intrinsische und/oder erworbene Azolresistenz aufweist.
7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Vaginalcandidosen.
8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Protozoen aus der Gruppe *Trichomonas* und/oder *Entamoeba* abgetötet werden.
9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel topisch angewendet wird.
10. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 5 zur Abtötung von *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* oder beider Organismen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/05132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 241 918 A (HOECHST AG) 21 October 1987 cited in the application see the whole document	1-10
Y	---	1-10
X	MYCOSES, vol. 33, no. 4, 1990, BERLIN, pages 191-202, XP000651618 RAETHER ET AL: "Rilopisox - a New Hydroxypyridone Antifungal with Fungicidal Properties" see abstract; table 5 see page 201 ---	1,2,4,6, 7,10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 1997

Date of mailing of the international search report

16.04.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/05132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 968 118 A (LOHAUS GERHARD ET AL) 6 July 1976 cited in the application see the whole document ---	1-10
Y	ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, vol. 544, 1988, NEW YORK, pages 329-337, XP000651698 HAENEL ET AL: "Evaluation of Fungicidal Action in vitro and in a Skin Model" see figure 2; table 1 ---	1-10
Y	ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 45, no. 1, 1995, GERMANY, pages 84-87, XP002027401 BRAGA ET AL: "Inhibition of Candida Albicans Adhesiveness to Human Buccal and Vaginal cells by Sub-inhibitory Concentration of Rilopirox" see abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/05132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0241918 A	21-10-87	DE 3613061 A	22-10-87
		DE 3626211 A	04-02-88
		AT 388551 B	25-07-89
		AU 602684 B	25-10-90
		AU 7171787 A	22-10-87
		CA 1302415 A	02-06-92
		DE 3779352 A	02-07-92
		IE 59965 B	04-05-94
		JP 1643506 C	28-02-92
		JP 3000864 B	09-01-91
		JP 62249974 A	30-10-87
		KR 9507754 B	14-07-95
		US 4797409 A	10-01-89

US 3968118 A	06-07-76	DE 1795270 A	30-12-71
		US 3883545 A	13-05-75
		AT 291260 A	15-06-71
		BE 738288 A	02-03-70
		CH 547284 A	29-03-74
		FR 2022146 A	31-07-70
		GB 1238106 A	07-07-71
		NL 6912934 A,B	03-03-70
		SE 348729 B	11-09-72

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 241 918 A (HOECHST AG) 21. Oktober 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-10
Y	---	1-10
X	MYCOSES, Bd. 33, Nr. 4, 1990, BERLIN, Seiten 191-202, XP000651618 RAETHER ET AL: "Rilopisox - a New Hydroxypyridone Antifungal with Fungicidal Properties" siehe Zusammenfassung; Tabelle 5 siehe Seite 201 ---	1,2,4,6, 7,10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. März 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16.04.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05132

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 3 968 118 A (LOHAUS GERHARD ET AL) 6.Juli 1976 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, Bd. 544, 1988, NEW YORK, Seiten 329-337, XP000651698 HAENEL ET AL: "Evaluation of Fungicidal Action in vitro and in a Skin Model" siehe Abbildung 2; Tabelle 1 ---	1-10
Y	ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, Bd. 45, Nr. 1, 1995, GERMANY, Seiten 84-87, XP002027401 BRAGA ET AL: "Inhibition of Candida Albicans Adhesiveness to Human Buccal and Vaginal cells by Sub-inhibitory Concentration of Rilopirox" siehe Zusammenfassung -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/05132

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0241918 A	21-10-87	DE 3613061 A	22-10-87
		DE 3626211 A	04-02-88
		AT 388551 B	25-07-89
		AU 602684 B	25-10-90
		AU 7171787 A	22-10-87
		CA 1302415 A	02-06-92
		DE 3779352 A	02-07-92
		IE 59965 B	04-05-94
		JP 1643506 C	28-02-92
		JP 3000864 B	09-01-91
		JP 62249974 A	30-10-87
		KR 9507754 B	14-07-95
		US 4797409 A	10-01-89
US 3968118 A	06-07-76	DE 1795270 A	30-12-71
		US 3883545 A	13-05-75
		AT 291260 A	15-06-71
		BE 738288 A	02-03-70
		CH 547284 A	29-03-74
		FR 2022146 A	31-07-70
		GB 1238106 A	07-07-71
		NL 6912934 A,B	03-03-70
		SE 348729 B	11-09-72